



Artritis por *Cryptococcus neoformans* en receptor de trasplante renal

Margarita Garau y Amalia del Palacio

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

Resumen Presentamos un caso de artritis de rodilla por *Cryptococcus neoformans* en un enfermo receptor de trasplante renal, diabético, y en tratamiento con esteroides, ciclosporina, y micofenolato de mofetilo. Se revisan los casos publicados en la literatura de artritis criptocócica.

Palabras clave *Cryptococcus neoformans*, Artritis, Receptor de trasplante renal

Cryptococcus neoformans arthritis in a renal transplant recipient

Summary We present a *Cryptococcus neoformans* knee joint infection in a diabetic renal transplant patient treated with steroids, cyclosporin, and mycophenolate mofetil. We discuss reported cases of cryptococcal arthritis.

Key words *Cryptococcus neoformans*, Arthritis, Renal transplant recipient

La criptococosis es una infección exógena, cosmopolita, de evolución crónica o subaguda, producida por *Cryptococcus neoformans*, una levadura encapsulada cuya fase perfecta se incluye en los Basidiomicetos [1,2].

La artritis y sinovitis criptocócica son formas clínicas de afectación muy infrecuentes; éstas se afectan por diseminación hematogena del criptococo, siendo de destacar que generalmente la primoinfección sobreviene por inhalación que generalmente pasa desapercibida clínicamente. El criptococo suele tener un marcado viscerotropismo, dando lugar a meningitis, pero en ocasiones se suelen afectar otros órganos sin que haya repercusión clínica meníngea. Presentamos un caso de artritis criptocócica recientemente observado en nuestro hospital y revisamos los casos publicados en la literatura.

Caso clínico

Un paciente varón de 64 años de edad, y receptor de trasplante renal funcionante (desde Noviembre de 1998) había sido tratado con inmunosupresores (esteroides, ciclosporina y micofenolato de mofetilo). La razón del trasplante era grave insuficiencia renal crónica por

nefropatía diabética. Otros datos de interés clínico en su historia eran la existencia de hipertensión, diabetes mellitus tipo II, VHC+ sin datos de insuficiencia hepatocelular, síndrome prostático leve y episodios de gota úrica.

En diciembre de 1999 acudió a urgencias de nuestro hospital por un cuadro de 10 días de evolución de dolor e inflamación de la rodilla derecha con importante limitación funcional, sin historia previa de traumatismo. Se le diagnosticó ataque agudo de gota, y se pautó tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Diez días más tarde, al no objetivarse mejoría clínica el enfermo acudió a la consulta de reumatología. Ante la sospecha de artritis de rodilla derecha de posible etiología infecciosa se realizó artrocentesis obteniéndose 20 ml de líquido sinovial de aspecto muy turbio e inflamatorio. El líquido fue remitido al servicio de microbiología donde se procedió a su siembra en medios para bacterias aerobias (agar sangre y agar MacConkey) y anaerobias, micobacterias (medio de Lowenstein), y hongos (agar glucosado de Sabouraud con cloranfenicol, y agar infusión cerebrocorazón), incubándose a 37 °C. En la visión directa se objetivaron abundantes polimorfonucleares y escasas estructuras levuriformes gemantes. A las 48 h creció en todos los medios de cultivo, excepto en agar MacConkey, anaerobiosis y medio de Lowenstein, un cultivo puro de colonias mucosas y brillantes, de color crema, que fueron identificadas como *Cryptococcus neoformans* mediante el sistema API 20C AUX (Biomérieux, Francia). La prueba bioquímica de la ureasa y la visión con tinta china de la cápsula a partir de las colonias sospechosas fueron positivas. Se determinó la sensibilidad a anfotericina B, fluconazol, itraconazol, ketoconazol y 5-fluorocitosina mediante la técnica de microdilución comercializada Sensititre® Yeast One (Trek Diagnostic Systems Inc, EE.UU.), resultando sensible a todos los agentes antifúngicos estudiados.

Se estableció el diagnóstico de artritis de rodilla derecha por *C. neoformans*, iniciándose tratamiento con anfotericina B liposomal por vía intravenosa (Ambisome®, 300 mg/24h), sin presentar complicaciones y con estabilidad de la función renal. Dada la mejoría clí-

Dirección para correspondencia:
Dra. Amalia del Palacio
Servicio de Microbiología
Hospital Universitario 12 de Octubre
Carretera de Andalucía, km 5,4
28041 Madrid, España
Tel.: 91 390 8239
Fax: 91 390 8358
E-mail: apalacioh@hdoc.insalud.es

Aceptado para publicación el 28 de Junio de 2002

©2002 Revista Iberoamericana de Micología
Apdo. 699, E-48080 Bilbao (Spain)
1130-1406/01/10.00 Euros

nica del paciente con anfotericina B liposomal intravenosa, a los 10 días se decidió suspender ésta y pasar a medicación oral con fluconazol (200 mg/12h). Se excluyó la existencia de otros focos clínicos de criptococosis (suero, LCR, orina) mediante la prueba de aglutinación de látex para detección de antígeno polisacárido capsular (CRYPTO-LA test, Fumouze, Francia). Asimismo, se descartó la próstata como posible reservorio de *C. neoformans* (mediante masaje prostático y cultivo de orina). Durante todo el ingreso el paciente permaneció afebril.

En la radiografía de las rodillas se evidenció importante afectación femorrotuliana con esclerosis y osteocitos compatible con enfermedad por depósito de cristales, y derrame en la bolsa suprarrotuliana de la rodilla derecha, con calcificaciones vasculares. No se observaron signos de osteomielitis (Figura 1).

Tras la evolución satisfactoria de los signos inflamatorios de la rodilla derecha se decidió el alta para posterior control en la consulta externa, manteniendo tratamiento con fluconazol oral hasta completar ocho semanas.

Discusión

Cryptococcus neoformans incluye dos variedades: *C. neoformans* var. *neoformans*, serotipos A y D (teleomorfo *Filobasidiella neoformans* var. *neoformans*) y *C. neoformans* var. *gattii*, serotipos B y C (teleomorfo *F. neoformans* var. *bacillispora*) [3]. La criptococosis producida por la variedad *neoformans* se encuentra distribuida por todo el mundo, mientras que la originada por la variedad *gattii* es de distribución más restringida. El hábitat de *C. neoformans* var. *neoformans* está ligado a las palomas, puesto que es a partir de excretas desecadas de este ave (*Columba livia*) de donde se aísla principalmente en la naturaleza [1,2]. En cuanto a la var. *gattii*, Ellis y Pfeiffer [4] relacionaron por primera vez en 1990 el hábitat de la variedad *gattii* de *C. neoformans* con un árbol característico de Australia: *Eucalyptus camaldulensis*. Posteriormente, *C. neoformans* var. *gattii* ha sido aislado fuera de Australia sugiriendo la hipótesis de que el hongo es exportado desde Australia a otros países a través de semillas infectadas o plantas jóvenes de *Eucalyptus* sp. [5]. En España no se ha aislado a partir del medio ambiente, ni se ha descrito ningún caso de criptococosis humana por la variedad *gattii* [6]. Sin embargo, *C. neoformans* var. *gattii* sí ha sido aislado como agente causal de enfermedad en el ganado caprino, lo cual demuestra que su distribución geográfica es mucho más amplia que la supuesta inicialmente [7,8]. En nuestro caso no pudimos determinar la variedad del aislamiento.

En la epidemiología de la criptococosis se distinguen claramente dos etapas: la era pre-sida y la era post-sida, ya que la inmunodeficiencia generada por la infección por el VIH constituye el principal factor de riesgo de esta enfermedad [9]. En España, la incidencia actual de la enfermedad en la población general es de 0,5 casos por año y por millón de habitantes [6]. La incidencia ha disminuido en un 47,8% (desde 0,67 casos por millón de habitantes en 1998 a 0,35 casos por millón de habitantes en 1999) debido a un descenso en la susceptibilidad a padecer infección oportunista en los enfermos de sida (grupo de riesgo más importante), como consecuencia directa de la efectividad de las terapias antirretrovirales [6].

La criptococosis puede producirse en sujetos normales, pero afecta sobre todo a pacientes inmunodeprimidos o con enfermedades debilitantes (leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, sarcoidosis, tuberculosis, diabe-



Figura 1. Radiografía de rodilla derecha. Se observa un derrame en bolsa suprarrotuliana, con calcificaciones vasculares.

tes mellitus, sida). Después de *Candida* y *Aspergillus*, *C. neoformans* es el hongo más frecuentemente aislado en micosis profundas asociadas a inmunosupresión (aunque no en nuestro medio), teniendo una peculiar predilección por pacientes recibiendo corticoesteroides [10]. Una población particularmente susceptible la constituyen los receptores de trasplante renal, en los cuales la incidencia de infección por *Cryptococcus* spp es del 2,5-3,6%, pudiendo ocurrir en cualquier período post-trasplante [11].

La vía de infección habitual es la inhalatoria, y raramente por inoculación, de forma que la puerta de entrada es pulmonar. En la mayoría de casos la inhalación del hongo produce una infección pulmonar asintomática autolimitada. El sistema nervioso central es el foco principal en la diseminación a partir del pulmón, pero puede localizarse también en hígado, riñón, bazo, ganglios linfáticos y suprarrenales. Otras localizaciones menos frecuentes son la miocárdica, gastrointestinal, prostática, cutánea, ósea y articular [1,2].

La afectación ósea es poco frecuente, y raramente se aprecia de forma aislada, sino en el curso de formas diseminadas. Algunos autores han estimado que la frecuencia de afectación ósea en criptococosis diseminada se sitúa en torno al 10%. Las lesiones se localizan sobre todo en huesos del cráneo, costillas, pelvis y epífisis de huesos largos o vértebras [12,13].

A pesar de la tendencia de esta levadura a causar infección diseminada en ciertos pacientes, la artritis criptocócica es una entidad extremadamente rara y, en la actualidad, únicamente se han descrito casos aislados [14-35] (Tabla 1). Generalmente se asocia a una osteomielitis de base [36].

La patogénesis de la sinovitis criptocócica y de la mayoría de sinovitis por hongos dimorfos difiere de la artritis candidiásica. En ésta última, la puerta de entrada más común es el tracto gastrointestinal y por diseminación hematógena accede directamente al espacio sinovial, y a continuación se desarrolla una osteomielitis contigua por extensión al tejido óseo adyacente. En contraste, la artritis criptocócica y la causada por hongos dimorfos son conse-

Tabla 1. Características de pacientes con artritis por *C. neoformans*.

Referencia	Sexo (M/V) ¹ / Edad	Enfermedad de base	Tratamiento inmunosupresor	Articulación afectada	Osteomielitis	Lugar aislamiento
14	M/31	NO	NO	Rodilla	ND	Líqu. articular
15	V/38	NO	NO	Rodilla	NO	Líqu. articular, piel
16	V/12	Histoplasmosis diseminada	NO	Esternoclavicular	SI	Líqu. articular
17	M/37	Neumonía por <i>Candida</i>	NO	Tobillo, muñeca	NO	Líqu. articular
18	V/10	Neumonía	NO	Rodilla, codos, esternoclavicular	SI	Líqu. articular, hueso
19	ND ² /28	NO	NO	ND	ND	Líqu. articular, piel
20	V/37	Sida	NO	Rodilla	ND	Líqu. articular, piel, LCR ⁵ , sangre
21	M/38	Sarcoidosis	NO	Rodilla	SI	Líqu. articular
22	M/38	Sarcoidosis	NO	Rodilla	SI	Líqu. articular
23	V/51	Trasplante renal	SI	Rodillas, tobillo	NO	Líqu. articular, LCR
24	M/46	Trasplante renal	SI	ND	ND	Líqu. articular, LCR, sangre, piel
24	M/32	Lupus eritematoso sistémico	SI	ND	ND	Líqu. articular, LCR, sangre, orina, retina
24	V/47	Trasplante renal	SI	Rodilla, tobillo, muñeca	ND	Líqu. articular, sangre
25	V/57	Sarcoidosis, diabetes mellitus	SI	Hombros	SI	Líqu. articular
26	V/54	Diabetes mellitus	NO	Rodilla	NO	Líqu. articular, piel
27	M/32	Lupus eritematoso sistémico	SI	Poliartritis	ND	Líqu. articular, sangre
28	M/46	Trasplante renal	SI	ND	ND	Líqu. articular, LCR, orina
29	M/26	AHIS ³	SI	Sacroiliaca	SI	Líqu. articular
30	V/37	Sida	NO	Rodilla	NO	Líqu. articular, piel, LCR, sangre
31	V/4	Kwashiorkor/Tuberculosis	NO	Rodilla, codos, tronco	SI	Líqu. articular
31	M/56	NO	NO	Cadera, hombro	SI	Líqu. articular
32	M/54	Trasplante renal, gota	SI	Rodilla, mano	NO	Líqu. articular, piel
33	M/55	DMNID ⁴	NO	Cadera, hombro	SI	Líqu. articular, tejido óseo, LCR, esputo
34	V/41	Sida	NO	Rodilla	NO	Líqu. articular, LCR, sangre
35	M/37	Sarcoidosis, S. Sjogren	SI	Rodilla	SI	Líqu. articular

¹M/V: Mujer/Varón; ²ND: no determinado; ³AHIS: anemia hemolítica idiopática severa; ⁴DMNID: diabetes mellitus no-insulina dependiente; ⁵LCR: líquido cefalorraquídeo

cuencia de la diseminación hematogena de los microorganismos desde una puerta de entrada presumiblemente pulmonar a un foco óseo parasinovial, invadiendo posteriormente el tejido sinovial adyacente [36]. Un ejemplo de ello es la evidencia radiográfica de osteomielitis criptocócica, precediendo o coincidiendo con el inicio de la sinovitis en la mayoría de casos publicados. Sin embargo, la sinovitis criptocócica sin afectación ósea es ampliamente conocida [15,23,26,30,32,34]. La afección articular puede manifestarse como inflamación de tejidos blandos, invasión, y destrucción cartilaginosa u ósea. La evaluación microscópica de los tejidos sinoviales revela inflamación aguda y crónica con granulomas sin caseificar y células gigantes [36].

La articulación más frecuentemente afectada en la artritis criptocócica es la rodilla [14,15,18,20-24,26,30-32,34,35], aunque pueden afectarse otras, e incluso varias articulaciones simultáneamente. La artritis criptocócica es una infección oportunista presente en la mayoría de casos en pacientes con alguna forma de inmunosupresión. De todos los casos publicados el factor inmunosupresor más común es la administración de corticoesteroides [23-25,27-29,32,35]. Otras situaciones clínicas asociadas han sido sarcoidosis [21,22,25,35], histoplasmosis [16], DM [25,26,33], Kwashiorkor/tuberculosis [31], lupus eritematoso sistémico [24,27], trasplante renal [23,24,28,32] y neumonía por *Candida* spp [17]. La artritis criptocócica ha sido también asociada con el sida [20,30,34].

Varias enfermedades sistémicas predisponen a los pacientes a artritis séptica. Entre éstas figuran la artritis reumatoide, cirrosis, alcoholismo, diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, enfermedades hematológicas y la gota aguda [32]. En el caso aquí presentado el enfermo además de recibir tratamiento inmunosupresor con esteroideos como consecuencia del trasplante renal, presentaba diabetes mellitus y gota, factores que pudieron favorecer el desencadenamiento del proceso infeccioso.

El retraso en el diagnóstico de artritis por *C. neoformans* es un hecho frecuente, probablemente debido a que una infección fúngica raramente se sospecha en una enfermedad articular, al curso insidioso de la infección y a la respuesta parcial al tratamiento con AINEs. El diagnóstico se basa en el examen directo (típicas levaduras encapsuladas) y en el cultivo de las mismas en medios adecuados. Tiene gran importancia diagnóstica la detección de antígenos capsulares en fluidos biológicos (LCR, suero, orina, y, más raramente, otros fluidos) a través de una prueba de aglutinación de látex.

La artritis criptocócica requiere un tratamiento combinado médico y quirúrgico, y siempre que sea posible será necesario controlar adecuadamente los factores predisponentes y enfermedades de base. Los procedimientos quirúrgicos incluyen artrocentesis y posible sinovectomía. La terapia médica incluye anfotericina B, normalmente asociada a 5-fluorocitosina.

Bibliografía

- Rippon JW. Medical Mycology. The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes (3rd Ed). Philadelphia, WB Saunders, 1988.
- Torres-Rodríguez JM. Criptococosis. En: Torres-Rodríguez JM, del Palacio-Hernanz A, Guarro-Artigas J, Negrón-Briz R, Pereiro-Miguens M (Eds.). Micología Médica. Barcelona, Masson, 1994: 183-190.
- Kwon-Chung KJ. A new species of *Filobasidiella*, the sexual state of *Cryptococcus neoformans* B and C serotypes. Mycologia 1976; 68: 942-946.
- Ellis DH, Pfeiffer TJ. Natural habitat of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. J Clin Microbiol 1990; 28: 1642-1644.
- Pfeiffer TJ, Ellis DH. Environmental isolation of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* from California. J Infect Dis 1991; 163: 929-930.
- Colom MF, Frases S, Ferrer C, et al. Estudio epidemiológico de la criptococosis en España: primeros resultados. Rev Iberoam Micol 2001; 18: 99-104.
- Torres-Rodríguez JM, Baró T, Hermoso de Mendoza M, Morena Y, Alía C. Primeros aislamientos autóctonos de *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* en España. Rev Iberoam Micol 1997; 14: 36.
- Baró T, Torres-Rodríguez JM, Hermoso de Mendoza M, Morena Y, Alía C. First identification of autochthonous *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* isolated from goats with predominantly severe pulmonary disease in Spain. J Clin Microbiol 1998; 36: 458-463.
- Kwon-Chung KJ, Sorrell TC, Dromer F, Fung E, Levitz SM. Cryptococcosis. Clinical and biological aspects. Med Mycol 2000; 38: 205-213.
- Goldstein E, Rambo ON. Cryptococcal infection following steroid therapy. Ann Intern Med 1962; 56: 114-120.
- Patel R, Paya CV. Infections in solid-organ transplant recipients. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 86-124.
- Fialk MA, Marcove RC, Armstrong D. Cryptococcal bone disease: a manifestation of disseminated cryptococcosis. Clin Orthop 1981; 158: 219-223.
- Behrman RE, Masci JR, Nicholas P. Cryptococcal skeletal infections: case report and review. Rev Infect Dis 1990; 12: 181-190.
- Busse O. Über parasitäre Zelleinschlüsse und ihre Zuchtung. Zentralbl Bakteriol 1894; 16: 175-180.
- Kessel JF, Holtswart F. Experimental studies with torula from knee infection in man. Am J Trop Med 1935; 15: 467-478.
- Mider GB, Smith FD, Bray WE. Systemic infections with *Cryptococcus neoformans* and *Histoplasma capsulatum* in the same patient. Arch Pathol Lab Med 1947; 43: 102-110.
- Leopold SS. Pulmonary moniliasis and cryptococcal osteomyelitis in the same patient. Med Clin North Am 1953; 37: 1737-1746.
- Gosling HR, Gilmer WS. Skeletal cryptococcosis (torulosis): report of a case and review of the literature. J Bone Joint Surg 1956; 38: 660-668.
- Utz JP, Tynes RB, Shadomy HJ. 5-Fluorocytosine in human cryptococcosis. Antimicrob Agents Chemother 1968; 8: 334-346.
- Gadebush HH. Mechanism of native and acquired resistance to infection with *Cryptococcus neoformans*. CRC Crit Rev Microbiol 1972; 1: 311-315.
- Levinson DJ, Silcox DC, Rippon JW, Thomsen S. Septic arthritis due to non-encapsulated *Cryptococcus neoformans* with co-existing sarcoidosis. Arthritis Rheum 1974; 17: 1037-1047.
- Chand K, Lall KS. Cryptococcosis (torulosis, European blastomycosis) of the knee joint: a case report with a review of the literature. Acta Orthop Scand 1976; 47: 432-435.
- Leff RD, Smith EJ, Aldo-Benson MA, Aronoff GR. Cryptococcal arthritis after renal transplantation. South Med J 1981; 74: 1290.
- Perfect JR, Durack DT, Gallis HA. Cryptococcemia. Medicine 1983; 62: 98-109.
- Adams R, McDonald M. Cryptococcal arthritis of the acromio-clavicular joint. NC Med J 1984; 45: 23-24.
- Bunning RD, Barth WF. Cryptococcal arthritis and cellulitis. Ann Rheum Dis 1984; 43: 508-510.
- Fauci A. Acquired immunodeficiency syndrome. Epidemiological, clinical, immunologic and therapeutic considerations. Ann Intern Med 1984; 100: 92-106.
- Diamond R. *Cryptococcus neoformans*. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. New York: John Wiley, 1985: 1460-1468.
- Brand C, Warren R, Luxton M, Barraclough D. Cryptococcal sacroiliitis. Ann Rheum Dis 1985; 44: 126-127.
- Ricciardi DD, Sepkowitz DV, Berkowitz LB, Bienenstock H, Maslow M. Cryptococcal arthritis in a patient with Acquired Immune Deficiency Syndrome. Case report and review of the literature. J Rheumatol 1986; 13: 455-458.
- Stead KJ, Klugman KP, Painter ML, Koornhof HJ. Septic arthritis due to *Cryptococcus neoformans*. J Infect 1988; 17: 139-145.
- Sinnott JT, Holt DA. Cryptococcal pyarthrosis complicating gouty. Soth Med J 1989; 82: 1555-1556.
- Bosch X, Ramón R, Font J, Alemany X, Coca A. Bilateral cryptococcosis of the hip. J Bone Joint Surg 1994; 76: 1234-1238.
- Mauri M, Castells LL, Ruiz I, Vargas V, Guardia J. Artritis criptocócica como forma de inicio del síndrome de inmunodeficiencia humana. Enferm Infecc Microbiol Clin 1997; 15: 560.
- Italiano A, Yen BC, Rosenthal SA, Rafii M. Cryptococcal osteomyelitis with septic arthritis. Orthopedics 2001; 24: 59-61.
- Bayer AS, Choi C, Tillman DB, Guze LB. Fungal arthritis. V. Cryptococcal and histoplasmal arthritis. Sem Arthr Rheum 1980; 9: 218-227.